

梅本多嘉子
川人 雅美七條 光市
渡邊 力杉本 真弓
中津 中則東田 栄子
吉田 哲也

徳島赤十字病院 小児科

要 旨

細菌性髄膜炎は、小児における最重症感染症の1つである。2004年から2008年の過去5年間に当科にて加療した細菌性髄膜炎10症例について、後方視的に検討した。発症年齢は2カ月から7歳、起炎菌はインフルエンザ桿菌が9名（BLNAR 3名）と大半を占め、B群連鎖球菌（GBS）が1名であった。死亡例はなく、2例に後遺症を認めている。BLNARは最近の3例であり、1例は抗菌剤の選択に苦慮した。小児細菌性髄膜炎は早期診断・治療が予後を大きく左右するとされている。症状は非典型的な事もあるため、小児の発熱では常に細菌性髄膜炎の可能性を念頭に置き、疑ったら髄液検査を施行し診断を確定すべきである。今回の検討で、耐性菌の増加している印象や、早急に治療を開始できたが後遺症を残した症例も認め、発症後の対応だけでは限界がある一面も認めた。耐性菌を防ぐ適正な抗菌剤の使用とともに、インフルエンザ菌b型（Hib）ワクチンの定期接種への早期導入が望ましいと思われた。

キーワード：細菌性髄膜炎、抗菌剤、BLNAR、Hib ワクチン

はじめに

細菌性髄膜炎は、小児における最重症感染症として知られる。遠位部分からの微生物の血行播種から起こる場合が多く、通常菌血症が先行あるいは併発する。日本では、年間約1,000人の小児が細菌性髄膜炎に罹患していると推測されており¹⁾起炎菌はインフルエンザ菌b型（Hib）が多く、1990年代時点ですでに気炎菌の60%以上をHibが占め、その後さらに増加傾向を示している²⁾。細菌性髄膜炎は、早期の診断と適切な抗菌剤の投与が要求され、治療時期を逃すと重篤な後遺症を残す。近年の我が国での死亡率は5.5%で、後遺症は約22%との報告がある³⁾。特に乳幼児では典型的な症状に乏しい事もあり、救急現場での細菌性髄膜炎の診断は時に困難であり、また近年著明な耐性菌の増加を認め、診療をさらに困難にしている。

今回、当科における細菌性髄膜炎の動向を調査する目的で、過去5年間の10症例につき後方視的に検討した。

対 象

2004年1月から2008年12月までの過去5年間に当院小児科にて入院加療を行った細菌性髄膜炎の10症例について検討した。全例において疑った段階で髄液検査を施行し、確定診断を行った。対象となった症例につき、その特徴を表1に示す。男児4例、女児6例と男女比は2:3、発症年齢は4カ月未満の乳児が3例、4カ月から1歳未満の乳児3例、幼児3例、学童1例であり、平均年齢は1歳9カ月だった。症状出現から治療開始まで、24時間以内のものが8例、48時間以内のものが2例であった。時間外診療での診断・入院が9例/10例と大半を占めた。

結 果

過去5年間における、細菌性髄膜炎の患者は10例であった。入院時の所見を表2に示す。初発症状は発熱が多く、他に不機嫌や哺乳不良を認めた。主訴は発熱や発熱に伴う活気低下等であった。入院時、明確な髄膜刺激症状を呈した者は6例、発熱10例、嘔吐4例、痙攣4例、意識障害5例、他に頭痛や食欲低下・腹

表1 過去5年間（2004年1月から2008年12月）に当科で加療した細菌性髄膜炎の症例

| 症例 | 性別 | 発症年齢 | 背景 | 症状出現から診断まで | 受診方法 |
|----|----|----------|----------------------|------------|---------------|
| ① | M | 1 y 4 m | 兄あり，自宅保育 | 48時間以内 | 時間外受診 |
| ② | M | 2 y 10 m | 姉あり，保育所 | 24時間以内 | 時間外受診 |
| ③ | M | 9 m | 姉あり，自宅保育 | 24時間以内 | 時間外受診 |
| ④ | F | 2 m | 母感冒罹患 自宅保育 | 5時間以内 | 他院より紹介→時間外受診 |
| ⑤ | F | 3 y 1 m | 妹あり | 48時間以内 | 当院時間外受診→外来再受診 |
| ⑥ | M | 5 m | 姉あり，自宅保育 | 24時間以内 | 前医あり→時間外受診 |
| ⑦ | F | 2 y 3 m | 兄あり | 24時間以内 | 前医あり→時間外受診 |
| ⑧ | F | 2 m | 家族全員感冒罹患 兄あり，自宅保育 | 12時間以内 | 他院より紹介→時間外受診 |
| ⑨ | F | 7 y 1 m | 姉・妹あり，小学校 | 24時間以内 | 他院より紹介→時間外受診 |
| ⑩ | F | 7 m | 兄あり，自宅保育 | 24時間以内 | 時間外受診 |

表2 10症例における入院時所見

| 症例 | 初発症状 | 受診時症状 | | | | | |
|----|------|--------|----|----|----|-------|--------|
| | | 髄膜刺激徴候 | 発熱 | 嘔吐 | 痙攣 | 意識障害 | 他症状 |
| ① | 発熱 | + | + | + | — | — | 食欲低下 |
| ② | 発熱 | ± | + | — | — | +: 傾眠 | 食欲低下 |
| ③ | 発熱 | + | + | + | — | — | 咳・鼻汁 |
| ④ | 不機嫌 | ± | + | — | + | +: 傾眠 | 哺乳低下 |
| ⑤ | 発熱 | + | + | + | + | — | 咳・頭痛 |
| ⑥ | 発熱 | + | + | — | + | + | 急性循環不全 |
| ⑦ | 活気低下 | + | + | — | — | +: 混濁 | 食欲低下 |
| ⑧ | 哺乳不良 | — | + | — | — | — | 活気低下 |
| ⑨ | 発熱 | + | + | + | — | +: 傾眠 | 腹痛 |
| ⑩ | 発熱 | — | + | — | + | — | 活気低下 |

痛・感冒症状を認めた。受診時明確な髄膜刺激症状を呈さない症例も4例存在し，症例8では発熱，活気不良という症状のみで，除外診断目的の髄液検査にて診断が付いた。症例10においては，発熱・呼吸が止まったようになったとの訴えで救急搬送され，その後外来で痙攣発作を起こした事により髄膜炎を強く疑い，髄液検査を施行し確定診断となっている。

入院時検査所見を表3に示す。入院時白血球は1,860~24,310 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)，CRPは3.13~23.92 (mg/dl)であった。また，プロカルシトニン症例10のみ

で入院時に検査されており，(3+)だった。入院時髄液所見では，細胞数1,300~28,000 ($/\mu\text{l}$)と明らかに上昇しており，いずれも多核細胞優位だった。髄液中糖は7~90 (mg/dl)，髄液中蛋白は29~325 (mg/dl)であった。髄液検査はいずれの症例でも，ほぼ典型的な所見を呈していた。

次いで原因菌検査の結果を表4に示す。インフルエンザ桿菌が9例/10例と大半を占め，うち3例がBLNARであった。症例8のように，低月齢のインフルエンザ桿菌感染による髄膜炎症例も認めた。ラテックス凝集

表 3 10症例における入院時検査所見

| 症例 | 血液検査 | | | 髄液検査 | | | | |
|----|--------------------------------------|----------------|---------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|---------------|
| | WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$) | CRP (mg/dl) | 血糖 (mg/dl) | 有核細胞数 ($/\mu\text{l}$) | 多核細胞数 ($/\mu\text{l}$) | 単核細胞数 ($/\mu\text{l}$) | 糖 (mg/dl) | 蛋白 (mg/dl) |
| ① | 24,310 | 18.2 | 111 | 25,000 | 24,500 | 500 | 49 | 77 |
| ② | 6,940 | 4.8 | 114 | 12,310 | 11,820 | 490 | 31 | 325 |
| ③ | 5,270 | 6.1 | 119 | 11,170 | 11,170 | 0 | 16 | 218 |
| ④ | 2,320 | 3.13 | 104 | 6,496 | 6,160 | 336 | 7 | 392 |
| ⑤ | 18,420 | 23.92 | 41 | 5,680 | 4,960 | 720 | 26 | 108 |
| ⑥ | 6,190 | 23.01 | 33 | 1,320 | 888 | 432 | 7 | 184 |
| ⑦ | 14,850 | 14.11 | 140 | 6,720 | 5,180 | 1,536 | 90 | 29 |
| ⑧ | 1,860 | 4.07 | 103 | 28,000 | 23,800 | 4,200 | 9 | 115 |
| ⑨ | 10,000 | 11.49 | 117 | 11,720 | 11,680 | 40 | 60 | 281 |
| ⑩ | 4,610 | 16.85 | 113 | 5,456 | 4,944 | 512 | 21 | 230 |

表 4 10症例における原因菌検査、薬剤感受性

| 症例 | ラテックス凝集反応 | 起炎菌 | MIC 測定法 ($\mu\text{g/ml}$) *DISK 法のみでは S・R で表示 | | | | | |
|----|---------------|---------------|---|-------|------|------|---------|-------|
| | | | CTX | CTRX | CZOP | ABPC | PAPM/BP | MEPM |
| ① | H. influenzae | H. influenzae | S | | S | S | S | S |
| ② | 不明 | H. influenzae | <0.12 | | <0.5 | 0.5 | | 0.25 |
| ③ | H. influenzae | H. influenzae | <0.12 | | <0.5 | 0.25 | S | <0.12 |
| ④ | 不明 | GBS | <0.06 | | 0.12 | 0.12 | | <0.12 |
| ⑤ | H. influenzae | H. influenzae | <0.12 | | <0.5 | 1 | | 0.25 |
| ⑥ | H. influenzae | H. influenzae | <0.12 | <0.12 | 2 | 1 | R | 0.25 |
| ⑦ | H. influenzae | BLNAR | 0.25 | | 4 | >4 | | >4 |
| ⑧ | H. influenzae | BLNAR | 1 | 0.5 | >8 | >4 | S | 0.25 |
| ⑨ | H. influenzae | BLNAR | 2 | >2 | >8 | >4 | S | <0.12 |
| ⑩ | H. influenzae | H. influenzae | <0.12 | <0.12 | 1 | >4 | R | 1 |

反応により 8 例/10 例が起炎菌の想定が可能だった。BLNAR であったのは比較的最近の 3 症例だった。うち、症例 7 は唯一有効であった CTX が奏功し順調に経過した。症例 8 においては抗菌薬の選択に苦慮した。

症例 1～症例 10 における経過を表 5 に示す。使用抗菌剤は PAPM/BP、CTX の 2 剤を併用し感受性の結果で 1 剤とした症例が多く、他に CTRX、CZOP、MEPM、PIPC、ABPC/SBT、AMK の使用を認めた。抗菌剤使用期間は 9 日～23 日であり、平均使用日数は 15.9 日であった。入院期間は 10 日～103 日であり、平

均 28.2 日だった。副腎皮質ステロイドはすべての症例で使用されており、9 例/10 例でデキサメサゾン (Dex) を使用し、1 例はヒドロコルチゾン (Hdc) を使用していた。

症例 6、症例 8 においては、痙攣重積発作、DIC の合併を認めた。症例 6 は症状出現後 24 時間以内であったが受診時すでにショック状態であり、劇的で急速に進行する突然発症型と思われた。直ちに集中治療を開始したが、重い神経学的後遺症を残し、四肢強直に対する投薬コントロールや経管栄養の調整に苦慮し退院に 103 日を要した。症例 8 は経過中硬膜下膿瘍を

表5 10症例における入院後経過

| 症例 | Dex (Hdc) | 使用抗菌剤 (使用期間) | 人工呼吸管理 | 経過中合併症 | 入院期間 | 予後 |
|----|-----------|--|--------|-------------------------|------|-----------------------------|
| ① | 2日 | PAPM/BP (11日), AMK (4日), CZOP (18日) | 不要 | 無 | 24日 | 良好 |
| ② | 2日 | ABPC/SBT (12日), CZOP (12日) | 不要 | 無 | 12日 | 良好 |
| ③ | 2日 | PAPM/BP (6日), CTX (12日) | 不要 | 無 | 14日 | 良好 |
| ④ | 1日 | PAPM/BP (3日), CTX (16日) | 不要 | 無 | 18日 | 良好 |
| ⑤ | 4日 | PAPM/BP (4日), CTX (9日) | 不要 | 無 | 10日 | 良好 |
| ⑥ | 2日 | PAPM/BP (3日), CTX (20日) | 要 | 痙攣重積 DIC 敗血症性ショック | 103日 | 神経学的後遺症 発達遅滞 |
| ⑦ | 4日 | MEPM (4日), CTX (10日) | 不要 | 無 | 12日 | 良好 |
| ⑧ | 3日 | PAPM/BP (3日), CTX (34日), MEPM (31日), PIPC (12日), AMK (10日) | 要 | 痙攣重積 DIC 硬膜下膿瘍 | 45日 | 脳萎縮・脳室拡大 現段階で 発達は年齢相当 |
| ⑨ | 2日 | PAPM/BP (14日), CTX (14日) | 不要 | 無 | 17日 | 良好 |
| ⑩ | 2日 | PAPM/BP (3日), CTRX (23日) | 不要 | 痙攣発作 | 27日 | 良好 |

合併し、抗菌剤の選択に苦慮した。画像にて脳萎縮・脳室拡大の所見を残したが、発達は現段階において年齢相当であり、また退院後の画像検査は軽快傾向であった。他の8例においては、予後良好であった。また10症例中、死亡例は無かった。

考 察

今回、当院で過去5年間に経験した細菌性髄膜炎の10症例につき、後方視的に検討した。受診時の所見では、髄膜刺激症状がはっきりせず、症状が典型的でない症例も散見された。髄膜炎は発症直後には症状が非典型的な事も多く、上気道炎や胃腸炎と類似した症状を呈する事がある。発熱に not doing well (何となく元気がない状態) を伴った場合、積極的に髄液検査を施行する必要がある。乳幼児では特に検査の対象を広げるべきである。また、有熱性痙攣の症例では熱性痙攣がその多くを占めるが、細菌性髄膜炎や急性脳炎等を念頭においた鑑別が重要であり、痙攣発作時に医療機関を受診するよう普段から注意を喚起する必要がある。

入院時検査結果において、血中CRPでは全例において上昇を認めた。髄液検査ではいずれの症例でもほぼ典型的な所見を呈しており、診断に有用であった。プロカルシトニンでは症例10のみで測定したが、経過と

関連していた。プロカルシトニンは最初、1993年に Assicot らにより細菌感染症診断における有用性が報告された⁴⁾。CRPと比較し早期に誘導される点や重症度と相関する事から、重症細菌感染症の鑑別ばかりでなく、予後判定や治療効果判定にも有効と報告されている^{5), 6)}。出生後48時間以内の新生児では、生理的に高値を示す可能性がある⁵⁾点や、細菌感染以外でも上昇しうる事がある点、早期には必ずしも上昇しない点⁴⁾等の注意点が明らかにされているが、プロカルシトニンは細菌性髄膜炎の診断、重症度、治療効果の評価の指標として有効であり、今後も臨床の現場で細菌性髄膜炎を疑った症例のマーカーとして重要な役割を占めると思われる。細菌性髄膜炎と無菌性髄膜炎の早期の鑑別において、プロカルシトニンを痙攣の有無や末梢血の好中球数、髄液検査所見と併用し評価した場合、感度100%となりうるとの報告も認める⁷⁾。

また今回の検討において、迅速検査としてラテックス凝集反応法は非常に有用であった。迅速検査には対象菌が限られたり、耐性菌の鑑別が不可等の欠点がある。検出率は菌種で異なり、培養陽性例では50~100%、培養陰性例では7~23%と報告されている⁸⁾⁻¹⁰⁾。今回の当院での10症例における検討では検出率80%であり、インフルエンザ桿菌においては検出率88%であった。

細菌性髄膜炎における抗菌剤の選択は、BLNAR、

PRSPの増加に伴い、BLNARを含むすべてのインフルエンザ桿菌に効果が期待できるCTX, CTRX, MEPM, また肺炎球菌のうちPRSPにも効果が期待できるPAPM/BP, MEPM等の使用が必要となった⁸⁾。一般に起炎菌が不明な段階での、新生児～4カ月未満ではCTX, CTRXおよびABPCの併用を行い、4カ月以降についてはCTX, CTRXおよびPAPM/BP, MEPMの併用が適当とされている⁸⁾。しかし、迅速検査にて起炎菌が想定された場合、この限りではなく、また、迅速検査では薬剤感受性が判明していないので、耐性菌の可能性を考慮して抗菌剤を選択する必要がある⁸⁾。当科にて、過去5年間の細菌性髄膜炎症例において、迅速検査でインフルエンザ桿菌が想定された症例が、大半を占めており、かつPRSPの可能性も考慮しCTX, CTRXにPAPM/BP, MEPMを併用し治療を開始する事が主流となっていた。また、PIPCは β -lactamaseに容易に分解されるが、髄液移行は良好であり、BLNARに対する殺菌力は強いとされている^{11), 12)}。上記薬剤に反応不良なBLNARについてはPIPCの使用も検討される。

Dexの使用は賛否両論分かれる。治療開始後に起炎菌が大量に破壊され、細胞壁成分が生体を刺激し、高サイトカイン血症を起こすのを予防するため、抗菌剤の開始前からDexを使用するとされている。一方、Dex使用にて、死亡率や後遺症率に優位差が無いとの報告もあり^{8), 13)}、今後さらなる検討が必要である。

今回当院にて過去5年間に経験した10症例において、比較的最近のものである3症例にBLNARを認め、耐性菌が増加している印象を受けた。また、10症例中9例が時間外診療での診断・治療開始であり、小児救急の現場にとって最も重篤な疾患の1つとされる細菌性髄膜炎の早期診断に、時間外診療は重要な役割を果たしていると思われ、時間外診療の体制維持が重要と思われた。一方、死亡例は認めなかったものの、10例中2例に後遺症を認めており、早期に診断し治療を開始できたにも関わらず、後遺症を残した症例もあった。劇症型の細菌性髄膜炎の存在や、また耐性菌の増加を認める現状で、細菌性髄膜炎において発症後の治療だけでは対応困難な一面もあると思われた。

発症後の治療だけではなく、細菌性髄膜炎の予防のため、Hibワクチンの早期の定期接種への導入が望まれる。Hibの感染予防にワクチンが有効な事は、諸外国で証明されており、ワクチン導入前のわが国のHib

による重症感染症の発症頻度は、Hibワクチン導入前の先進各国と同様と推測されている²⁾。我が国においてはHibワクチン導入の必要性がなかなか認められていなかったが、2007年1月に認可され、2008年12月に発売が開始される事となった。今後はHibワクチンの定期接種化の実現が望まれる状況である。

まとめ

当科にて過去5年間に経験した細菌性髄膜炎の10症例について報告した。細菌性髄膜炎は早期診断・治療により予後が左右され、小児の発熱では常に細菌性髄膜炎の可能性を念頭に置き、疑ったら髄液検査を施行し診断を確定すべきである。しかし、早期に治療がなされた場合でも後遺症を残す可能性がある。今後は予防が最重要であり、発売開始となったHibワクチンの定期接種化が望まれる。

文 献

- 1) 武内 一：細菌性髄膜炎から子どもたちを守る。月刊保団連 950：35-38, 2007
- 2) 西村龍夫, 深澤 満, 吉田 均, 他：b型インフルエンザ菌菌血症・髄膜炎の発症頻度。日本小児科学会雑誌 112：1373-1378, 2008
- 3) 市川光太郎：小児における急性髄膜炎。救急医学 31：1206-1213, 2007
- 4) 久志本成樹：ICUにおける細菌感染症診断の新しいマーカーとしてのプロカルシトニン。ICUとCCU 32：199-207, 2008
- 5) 足立雄一：炎症性サイトカインなどを用いた感染症の診断法。小児科診療 71：37-42, 2008
- 6) van Rossum AM, Wulkan RW, Oudesluys-Murphy AM: Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. Lancet Infect Dis 4：620-630, 2004
- 7) Dubos F, Dela Rocque F, Levy C et al: Sensitivity of bacterial meningitis score in 899 children with bacterial meningitis. J Pediatr 152：378-382, 2008
- 8) 日本神経治療学会, 日本神経学会, 日本神経感染症学会, 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン作成委員会：細菌性髄膜炎の診療ガイドライン（第1

- 版), 医学書院, 東京, 2007
- 9) Kaplan SL: Antigen detection in cerebrospinal fluid-pros and cons. Am J Med 75:109-118, 1983
- 10) Camargos PA, Almedia MS, Cardoso I et al: Latex particle agglutination test in the diagnosis of *Haemophilus influenzae* type B, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* A and C meningitis in infants and children. J Clin Epidemiol 48:1245-1250, 1995
- 11) 森川嘉郎: 抗菌薬療法の急所-敗血症・細菌性髄膜炎. 小児内科 37:225-230, 2005
- 12) Morikawa Y, Kitazato M, Mitsuyama J et al: In vitro activities of piperacillin against beta-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother 48:1229-1234, 2004
- 13) Molyneux EM, Walsh AL, Forsyth H et al: Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. Lancet 360:211-218, 2002
- 11) 森川嘉郎: 抗菌薬療法の急所-敗血症・細菌性髄

Analysis of 10 Cases of Bacterial Meningitis Encountered at Our Hospital over the Past Five Year Period

Takako UMEMOTO, Koichi SHICHIJO, Mayumi SUGIMOTO, Eiko TODA,
Masami KAWAHITO, Tsutomu WATANABE, Tadanori NAKATSU, Tetsuya YOSHIDA

Division of pediatrics, Tokushima Red Cross Hospital

Bacterial meningitis is one of the most severe infections in children. The 10 cases of bacterial meningitis treated at our department during the past five-year period from 2004 to 2008 were analyzed retrospectively. The age upon disease onset ranged from 2 months to 7 years. The pathogen was *Haemophilus influenzae* in 9 cases, i.e., a majority of all cases (BLNAR in 2 cases). Group B streptococcus (GBS) was responsible in 1 case. No patient died of the disease. Sequelae were seen in 2 cases. BLNAR was isolated in the 3 latest cases. In one of these 3 cases, we had difficulty in selection of antibacterial agents. Early diagnosis and treatment are important factors determining the prognosis of children with bacterial meningitis. Because the symptoms of this disease are often atypical, the possibility of this disease needs to be taken into account when dealing with children presenting with fever. In cases suspected of having this disease, CSF examination is needed to establish the diagnosis. During this study, we had an impression that the drug-resistant bacteria responsible for this disease have been increasing. In addition, management of this disease solely by treatment after onset seems to have a limit, in view of the cases where sequelae remained despite early start of treatment. It seems desirable to use antibacterial drugs appropriately and to introduce periodical vaccination against *Haemophilus influenzae* type b (Hib) as soon as possible.

Key words: bacterial meningitis, antibacterial therapy, BLNAR, *Haemophilus influenzae* b vaccine

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 14:17-22, 2009
